

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
2. Oktober 2003 (02.10.2003)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
PCT WO 03/079961 A2

(51) Internationale Patentklassifikation: **A61K**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/02950

(22) Internationales Anmeldedatum:
20. März 2003 (20.03.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 13 371.9 21. März 2002 (21.03.2002) DE

(71) Anmelder: SCHERING AKTIENGESellschaft
[DE/DE]; Muellerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SI, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

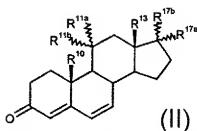
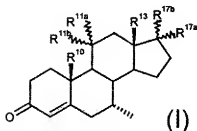
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(72) Erfinder: WILLUHN, Marc; Torfstrasse 16, 13353 Berlin (DE). PETROV, Orlin; Friedrichshaller Strasse 7b, 14199 Berlin (DE). AMOULONG-KIRSTEIN, Evelin; Mendelsstrasse 41, 13187 Berlin (DE). VETTEL, Stephan; Waldmannstrasse 9, 12247 Berlin (DE). MATZEIT, Agnes; Körnerstrasse 37, 59423 Unna (DE).

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING 7 α (A)-METHYL STEROIDS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 7 α -METHYL-STEROIDEN



(57) Abstract: The invention relates to a method for producing 7 α -methyl steroids of general formula (I), starting from compounds of general formula (II), which are reacted in an aprotic solvent with between 1 and 3 mol % copper compound Cu_YL_m and subsequently with a strong acid. The inventive method is characterised in that good yields of 7 α -methyl steroids with a high chemical purity and high diastereoisomer purities are obtained. The invention is characterised in that fewer waste products are produced at a significantly higher throughput. The inventive method is therefore suitable for the mass production of 7 α -methyl steroids.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 7 α -Methylsteroiden der allgemeinen Formel I, ausgehend von Verbindungen der allgemeinen Formel II, die in einem aprotischen Lösungsmittel in Gegenwart von 1-30 mol-% einer Kupferverbindung Cu_YL_m mit 1-3 Moläquivalenten CH₃MgX, anschließend mit einer starken Säure umgesetzt werden. Das erfindungsgemässe Verfahren zeichnet sich dadurch aus, dass 7 α -Methylsteroiden in guten Ausbeuten sowie hoher chemischer Reinheit und hohen Diastereoisomeren-reinheiten erhalten werden. Das Verfahren zeichnet sich dadurch aus, dass weniger Abfälle bei deutlich höherem Durchsatz anfallen. Das erfindungsgemässe Verfahren kann sich daher für die Herstellung von 7 α -Methylsteroiden im grossen Massstab eignen.

WO 03/079961 A2

Verfahren zur Herstellung von 7 α -Methylsteroiden

- Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von 7 α -Methylsteroiden. Das
- 5 erfindungsgemäße Verfahren liefert 7 α -Methylsteroiden in guten Ausbeuten sowie hoher chemischer Reinheit und hohen Diastereomerenreinheiten und erlaubt die Herstellung von 7 α -Methylsteroiden im großen Maßstab.
- Androgene, insbesondere Testosteron, werden zur Therapie des Klimakterium virile
- 10 und zur Entwicklung der männlichen Sexualorgane sowie zur männlichen Fertilitätskontrolle eingesetzt. Außerdem besitzen diese Hormone auch partielle anabole Wirkkomponenten, die unter anderem das Muskelwachstum fördern (E. Nieschlag, H. Behre, „Andrologie – Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes“, Springer Verlag, Berlin 2000).
- 15 Zum Hormonersatz des Testosterons in diesen Indikationsbereichen wird 7 α -Methyl-19-nortestosteron (17 β -Hydroxy-7 α -methylestr-4-en-3-on) vorgeschlagen, das zum einen eine höhere biologische Wirksamkeit als Testosteron aufweist (J. A. Campbell *et al.*, *Steroids* 1963, 1, 317-324), da es eine höhere Bindungsaffinität am Androgenrezeptor
- 20 hat. Zum anderen zeichnet es sich durch eine vermutlich auf einen sterischen Effekt der 7 α -Methylgruppe zurückzuführende metabolische Stabilität aus (WO 99/13812, WO 99/13883, US 5,342,834; K. Sundaram *et al.*, *Int. J. Androl.* 2000, 23 (Suppl. 2), 13-15; D. E. Cummings *et al.*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998, 83, 4212-4219).
- 25 Den meisten dem Fachmann bekannten Synthesen von 7 α -Methylsteroiden ist gemeinsam, dass die Einführung der 7 α -Methylgruppe durch die 1,6-Addition (S. Woodward, *Chem. Soc. Rev.* 2000, 29, 393-401) einer metallorganischen Verbindung an ein Derivat von Estra-4,6-dien-3-on erfolgt.
- 30 Bei dem in US 4,000,273 beschriebenen Verfahren zur Herstellung von 7 α -Methyl-19-nortestosteron wird 17 β -Acetoxy-4,6-estradien-3-on mit mindestens drei Äquivalenten Dimethylithiumcuprat (Me₂CuLi) umgesetzt, das durch Reaktion von Methylithium mit einem Kupferhalogenid getrennt hergestellt wird. Anschließend wird sauer aufgearbeitet, die $\Delta^{4,5}$ zur $\Delta^{3,4}$ -Doppelbindung isomerisiert und die 17-Acetylgruppe verseift.
- 35 Nach Kristallisation wird 7 α -Methyl-19-nortestosteron in nur 36 % Ausbeute erhalten

(Beispiel 4 in US 4,000,273). Nachteile dieses Verfahrens sind die geringe chemische Ausbeute, die niedrige Raum/Zeit-Ausbeute, die hohen Überschüsse an Reagenz und die hohe (überstöchiometrische) Menge an Kupfersalzen. Dies führt zusätzlich zu Problemen sowohl bei der Entfernung von Kupfer aus dem Wirkstoff als auch aus
5 Umweltschutzgründen bei der Abwasserentsorgung.

Nach dem in US 3,341,557 beschriebenen Verfahren wird ein 6-Dehydrotestosteron (4,6-Estradien-3-on) mit einem Überschuss von mindestens fünf Äquivalenten Methylmagnesiumhalogenid in Gegenwart von Kupfersalzen umgesetzt. Anschließend wird
10 mit Pyridin/Acetanhydrid umgesetzt und zweimal chromatographisch aufgereinigt. Die Ausbeute für 17 β -Acetoxy-7 α -methyl-19-nortestosteron nach dieser Methode liegt bei 34 % (8,5 Moläquivalente CH₃MgBr). Für die nachfolgende Verseifung zu 7 α -Methyl-19-nortestosteron mit K₂CO₃ in MeOH unter Rückfluss ist keine Ausbeute angegeben (Bsp. 27-28 in US 3,341,557). Ein Nachteil dieses Verfahrens sind die großen Über-
15 schüsse des Reagenzes Methylmagnesiumhalogenid. Dadurch bedingt kommt es zur verstärkten Bildung von methylierten Nebenprodukten, und die niedrige Reinheit des Zwischenprodukts macht die zweifache chromatographische Aufreinigung notwendig. Außerdem wird durch den großen Überschuss an Methylmagnesiumhalogenid das 17-Acetat teilweise verseift. Für die chromatographische Aufreinigung muss das schon verseifte Zwischenprodukt wieder acetyliert werden. Ein weiterer Nachteil neben den
20 großen Reagenzüberschüssen und der aufwendigen Aufarbeitung und Aufreinigung ist die hohe Verdünnung bei der Reaktion und damit die geringe Raum/Zeit-Ausbeute.

Das in US 3,341,557 beschriebene Verfahren wurde in ähnlicher Form auch für andere
25 steroidale 4,6-Dien-3-one verwendet (J. A. Campbell *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 1959, 81, 4069-4074). Bei der Umsetzung von 3-Oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton wurden nach chromatographischer Aufreinigung und Umkristallisation nur 22 % der entsprechenden 7 α -Methylverbindung erhalten (N. W. Atwater *et al.*, *J. Org. Chem.* 1961, 26, 3077-3083). Auch an anderen Stellen wurde in der Literatur beschrieben, dass die
30 Kupfer-katalysierte Umsetzung von steroidalene 4,6-Dien-3-onen mit Alkylmagnesiumhalogenid die 7 α -Alkylverbindung nur in schlechten Ausbeuten liefert (J. R. Grunwell *et al.*, *Steroids* 1976, 27, 759-771; G. C. Buzby *et al.*, *J. Med. Chem.* 1966, 9, 782-784; N. P. van Viet *et al.*, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* 1986, 105, 111-115). Für 7 α -Methyltestosteron wurde nach diesem Verfahren eine Ausbeute von nur 40 % erhalten
35 (M. E. Wolff *et al.*, *J. Med. Chem.* 1970, 13, 531-534).

Mit keinem der bisher dem Fachmann zugänglichen Verfahren war es aufgrund niedriger Ausbeuten und niedriger Raum/Zeit-Ausbeuten sowie hoher Überschüsse an Reagenzien möglich, 7 α -Methylsteroiden in großtechnischem Maßstab wirtschaftlich und mit vertretbaren Umweltbelastungen herzustellen.

5

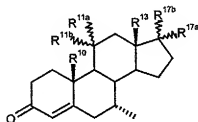
Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, ein verbessertes Verfahren zur Synthese von 7 α -Methylsteroiden zu finden, das geringere Reagenzienmengen benötigt, höhere Ausbeuten und einen höheren Durchsatz liefert, möglichst ohne chromatographische Aufreinigung auskommt, und zugleich ökonomisch und ökologisch ist und sich damit für die großtechnische Herstellung eignet.

10

Die Aufgabe wird durch die vorliegende Erfindung gelöst.

Diese betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 7 α -Methylsteroiden der allgemeinen Formel I,

15



I

worin

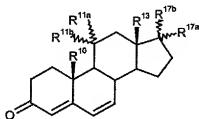
- | | | |
|----|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | R ¹⁰ | Wasserstoff oder Methyl, |
| 20 | R ^{11a} | Wasserstoff, |
| | R ^{11b} | Wasserstoff, Hydroxy, Fluor oder -OC(O)R ¹⁹ , oder zusammen mit R ^{11a} ein Sauerstoffatom, |
| | R ¹⁹ | eine C ₁ -C ₁₂ -Alkylgruppe, |
| | R ¹³ | Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, |
| 25 | R ^{17a} | Wasserstoff, |
| | R ^{17b} | Wasserstoff, Hydroxy, R ¹⁹ , -OR ¹⁹ , -OC(O)R ¹⁹ , oder zusammen mit R ^{17a} ein Sauerstoffatom darstellen, |

oder

- R^{17b} auch für die Gruppe $-OM^i$ stehen kann,
 worin
 M^i $-\text{Si}R^1R^2R^3$,
 5 R^1, R^2, R^3 unabhängig voneinander R^{19} , $-\text{OR}^{19}$, Benzyl, Aryl, OArYl darstellen,

das folgende Schritte umfasst:

- 10 a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel II



II

- worin
 15 R^{10} Wasserstoff oder Methyl,
 R^{11a} Wasserstoff,
 R^{11b} Wasserstoff, Fluor oder $-\text{OC(O)}R^{19}$, oder zusammen mit R^{11a} ein Sauerstoffatom,
 R^{19} eine C_1-C_{12} -Alkylgruppe,
 20 R^{13} Wasserstoff, Methyl oder Ethyl,
 R^{17a} Wasserstoff,
 R^{17b} Wasserstoff, Hydroxy, R^{19} , $-\text{OR}^{19}$, $-\text{OC(O)}R^{19}$, oder zusammen mit R^{17a} ein Sauerstoffatom darstellen,
 oder
 25 R^{17b} auch für die Gruppe $-OM$ stehen kann,
 worin
 M $-\text{QR}^1R^2R^3$, oder $-\text{QR}^1R^2$,
 Q Bor, Aluminium, Silizium,
 R^1, R^2, R^3 unabhängig voneinander Wasserstoff, R^{19} , $-\text{OR}^{19}$, Benzyl, Aryl, OArYl darstellen können,
 30

- in einem aprotischen Lösungsmittel
mit 1 – 3 Moläquivalenten CH_3MgX ,
wenn
- 5 X Chlor, Brom, Iod, oder
mit 0,5 – 3 Moläquivalenten CH_3MgX ,
wenn
X Methyl darstellt,
- 10 in Gegenwart von 1 – 30 mol-% einer Kupferverbindung $\text{CuY}_{n-1}\text{L}_n$,
worin
Y ein anorganisches oder organisches Anion,
L ein Ligand,
n 1 oder 2,
- 15 m 0 oder eine natürliche ganze Zahl sein können,
- b) Zugabe einer starken Säure zum Reaktionsgemisch und Nachrühren,
- 20 c) Isolierung und Reinigung.

Bei den C_1 – C_{12} -Alkylgruppen für den Rest R^{19} kann es sich beispielsweise um unverzweigte Alkylgruppen wie die Methyl-, Ethyl-, *n*-Propyl-, *n*-Butyl-, *n*-Pentyl-, *n*-Hexyl-, *n*-Heptyl-, *n*-Octyl-, *n*-Nonyl-, *n*-Decyl-, *n*-Undecyl- oder *n*-Dodecylgruppe, oder

25 um verzweigte Alkylgruppen wie die *iso*-Propyl-, *iso*-Butyl-, *sec*-Butyl-, *tert*-Butyl-, *iso*-Pentyl-, *neo*-Pentyl-, 2-Methylpentyl-, 2,2-Dimethylbutyl-, 2,3-Dimethylbutyl-, 2-Methylhexyl-, 2,2-Dimethylpentyl-, 2,2,3-Trimethylbutyl- oder 2,3,3-Trimethylbutylgruppe handeln.

30 Bei den Arylgruppen für die Reste R^1 , R^2 , R^3 kann es sich beispielsweise um Phenyl, Naphthyl, Toluyl, Xylyl, Biphenyl, Pyridyl und die entsprechenden substituierten Aryle handeln.

- Bei den Gruppen $-QR^1R^2R^3$, oder $-QR^1R^2$ für den Rest OM kann es sich daher beispielsweise um Trimethylsilyl, tert-Butyldimethylsilyl, Methylphenylsilyl, Dimethylphenylsilyl, Triethylsilyl, Triisopropylsilyl, Diphenylboryl, Diethoxyboryl, 5 Triethoxyboryl, Trimethoxyboryl, Tri(tert-butoxy)aluminumyl, Triisopropoxyaluminumyl, Triethoxyaluminumyl, oder Trimethoxyaluminumyl handeln.

- Bei den Liganden kann es sich beispielsweise um folgende Verbindungen handeln: Wasser, Dialkylether wie Diethylether, Tetrahydrofuran, Dialkylsulfide wie Dimethylsulfid, Diethylsulfid oder Di(iso-propyl)sulfid; Benzol; chirale oder achirale Phosphane 10 oder Bisphosphane wie z. B. Triphenylphosphane, [1,1'-Binaphthalin]-2,2'-diylbis(diphenylphosphan).

- Bei den anorganischen Anionen kann es sich beispielsweise um Fluorid, Chlorid, 15 Bromid, Iodid oder Cyanid handeln. Bei den organischen Anionen kann es sich beispielsweise um Trifluormethylsulfonat oder Acetat handeln.

- Bei der Kupferverbindung CuY_nL_m kann es sich beispielsweise um Kupferhalogenide wie Kupfer(I)fluorid, Kupfer(I)chlorid, Kupfer(II)chlorid, Kupfer(I)bromid, Kupfer(I)- 20 bromid-Dimethylsulfidkomplex, Kupfer(II)bromid oder Kupfer(I)iodid, Kupfer(I)cyanid, Kupfer(I)trifluormethylsulfonat, Kupfer(II)trifluormethylsulfonat, Kupfer(II)acetat handeln.

- Bei den Säuren kann es sich beispielsweise um mineralische Säuren wie Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure, oder 25 um starke organische Säuren wie Trifluormethansulfonsäure, Methansulfonsäure, para-Toluolsulfonsäure handeln. Bevorzugt wird im Schritt b) Schwefelsäure verwendet.

- Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich besonders für die Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel II, worin R^{10} und R^{11a} Wasserstoff, R^{13} Methyl, 30 R^{11b} Wasserstoff oder Fluor, R^{17b} $-OC(O)R^{19}$, R^{17a} Wasserstoff, oder R^{17a} und R^{17b} zusammen ein Sauerstoffatom, oder R^{17b} $-OM$ darstellen, zu Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Für die Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens kommen beispielsweise Tetrahydrofuran (THF), 2-Methyltetrahydrofuran oder Methyl-tert-butylether (MTBE) als aprotische Lösungsmittel in Betracht. Das bevorzugte Lösungsmittel ist
5 Tetrahydrofuran.

Die einsetzbare Lösungsmittelmenge bezogen auf das Ausgangsmaterial dienenden Steroide der allgemeinen Formel II (nämlich die Verdünnung) kann zweckgemäß zwischen 3 bis 25-fach liegen. Das erfindungsgemäße Verfahren zeichnet sich u.a. dadurch aus, dass es auch in den niedrigen Verdünnungsbereichen, mit 3- bis 10-fach
10 Lösungsmittel sehr gute Ergebnisse liefert.

Die Umsetzung wird bei Temperaturen von -40°C bis 0°C durchgeführt. Der bevorzugte Temperaturbereich ist zwischen -35°C bis -15°C .

Bevorzugt werden 1,0–1,8 Moläquivalente CH_3MgX in Anwesenheit von 5 bis 25 mol-%
15 Kupferverbindung verwendet.

Im Fall, dass $\text{R}^{17\text{b}}$ Hydroxy, oder zusammen mit $\text{R}^{17\text{a}}$ ein Sauerstoffatom darstellt, werden bevorzugt 2 – 2,8 Äquivalente CH_3MgX verwendet.

Im Fall, dass X = Methyl ist, kann anstelle von 1 – 3 Moläquivalenten CH_3MgX auch die halbe Menge an $(\text{CH}_3)_2\text{Mg}$ verwendet werden.

20 Besonders bevorzugt wird die Reaktion mit 1,2–1,35 Moläquivalenten Methylmagnesiumchlorid in Gegenwart von 10 bis 20 mol-% Kupfer(I)-chlorid durchgeführt. Die besonders bevorzugte Verdünnung liegt bei 4- bis 6-volumenfach Lösungsmittel bezogen auf das eingesetzte Steroid, die besonders bevorzugte
25 Temperaturbereich zwischen -35°C bis -15°C .

Bei Bedarf kann zwischen den Verfahrensschritten b) und c) ein zusätzlicher Schritt durchgeführt werden, um die gegebenenfalls im Produkt vorhandenen Schutzgruppen wie z.B. $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$ oder $-\text{M}'$ zu entfernen.

30 Die Acylgruppen $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$ werden durch Verseifung mit starken Basen in alkoholischen Lösungsmitteln entfernt, um zu den entsprechenden 11- oder 17-Hydroxy-, bzw. 11,17-Dihydroxy-7 α -methylsteroiden zu gelangen. Hierzu werden bevorzugt NaOH oder KOH in Methanol, Ethanol oder *iso*-Propanol verwendet. Die Schutzgruppe $-\text{M}'$, die für eine Silylgruppe $-\text{SiR}^1\text{R}^2\text{R}^3$ steht, kann bei Bedarf nach den gängigen literaturbekannten
35 Methoden entfernt werden (beispielsweise T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd edition, J. Wiley & Sons, New York 1991).

Des weiteren kann der optional zusätzliche Schritt zwischen den Verfahrensschritten b) und c) der Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R^{17a} zusammen mit R^{17b} für ein Sauerstoffatom steht, mit geeigneten Reduktionsmittel zu den entsprechenden 17β -Hydroxyderivaten dienen. Bevorzugt werden hierfür komplexe Hydride wie z. B. Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Kaliumborhydrid, Zinkborhydrid, Natriumtriethoxyborhydrid, Natriumtrimethoxyborhydrid, Lithium tri-(tert-butoxy)aluminiumhydrid, Lithium triisopropoxyaluminiumhydrid, Lithium triethoxyaluminiumhydrid, Lithium trimethoxyaluminiumhydrid verwendet.

10

Die Reinigung des Produkts erfolgt bevorzugt durch Kristallisation aus geeigneten Lösungsmitteln wie z. B. Methylacetat, Ethylacetat, Isopropylacetat, MTBE, Diethylether, Di(iso-propyl)ether, THF, Hexan, Heptan, Aceton, Dichlormethan, Toluol, Methanol oder Ethanol. Besonders gute Ergebnisse werden mit Ethylacetat oder MTBE erzielt. Die Kristallisation wird bei Temperaturen von -40°C bis Rückflusstemperatur durchgeführt, bevorzugt jedoch bei -20°C bis 40°C .

15

Bei der Anwendung üblicher dem Fachmann bekannter Methoden zur Synthese von 7α -Methyl-19-nortestosteronen werden Verunreinigung gebildet, die die Kristallisation inhibieren und dadurch die Ausbeute an 7α -Methylsteroid verringern. Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren wird die Bildung solcher Nebenprodukte auch minimiert. Dieser Umstand führt dazu, dass die Kristallisationseigenschaften der Reaktionsprodukte so vorteilhaft sind, dass die Ausbringung der Kristallisation gesteigert wird. Dies wird sichergestellt, auch indem der Abbruch der 1,6-Additionsreaktion durch schnelle Zugabe starker Säuren durchgeführt wird, und nach erfolgter Zugabe noch eine gewisse Zeit bei pH-Werten von kleiner 1 nachgerührt wird. In den meisten Fällen reichen 10 – 60 min als Nachrührzeit aus.

25

Das erfindungsgemäße Verfahren zeichnet sich dadurch aus, dass 7α -Methylsteroiden in guten Ausbeuten sowie hoher chemischer Reinheit und hohen Diastereomerenreinheiten erhalten werden. Das Verfahren zeichnet sich dadurch aus, dass weniger Abfälle bei deutlich höherem Durchsatz anfallen. Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich daher für die Herstellung von 7α -Methylsteroiden im großen Maßstab, insbesondere für die Herstellung von 7α -Methyl-19-nortestosteron, 17β -Acetoxy- 7α -methyl-19-nortestosteron, 7α -Methyltestosteron, 17β -Acetoxy- 7α -methyltestosteron,

35

11 β -Fluor-7 α -methylestr-4-en-3,17-dion, 11 β -Fluor-17 β -hydroxy-7 α -methylestr-4-en-3-on, 7 α -Methylandroster-4-en-3,11,17-trion, 17 β -Hydroxy-7 α ,18-dimethylestr-4-en-3-on, 17 β -Acetoxy-7 α ,18-dimethylestr-4-en-3-on, 17 β -[$\{(tert\text{-}Butyldimethylsilyl)oxy\}$]-7 α -methylestr-4-en-3-on, 17 β -[$\{(tert\text{-}Butyldimethylsilyl)oxy\}$]-11 β -fluor-7 α -methylestr-4-en-3-on.

Herstellungsverfahren

Die Ausgangsmaterialien der Synthese nach allgemeiner Formel II können in an sich bekannter Weise aus den entsprechenden steroidalen 4-En-3-onen hergestellt werden, beispielsweise durch Überführung in das Enolacetat gefolgt von Bromierung und Dehydrobromierung (siehe J. Fried *et al.*, *Organic Reactions in Steroid Chemistry*, Van Nostrand Reinhold, London 1972). Eine andere Möglichkeit ist die Dehydrierung der entsprechenden steroidalen 4-En-3-one (siehe z.B. E. J. Agnello *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82, 4293-4299). Verbindungen der allgemeinen Formel II, worin R^{17b} für die Gruppe -OM steht, sind zugänglich durch

- a) Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel II, worin R^{17b} für eine Hydroxygruppe (-OH) steht, mit den Reagenzien H-QR¹R²R³ des Hydridtyps, oder mit den Reagenzien Cl-QR¹R²R³ oder Cl-QR¹R² des Chloridtyps (siehe beispielsweise T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd edition, J. Wiley & Sons, New York 1991 oder F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Organische Chemie*, VCH, Weinheim 1995);
- b) Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel II, worin R^{17b} zusammen mit R^{17a} für ein Sauerstoffatom steht, mit den Reagenzien H-QR¹R²R³ des Hydridtyps (siehe beispielsweise F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Organische Chemie*).

Schutzgruppen können je nach Bedarf nach dem Fachmann bekannten Methoden gespalten werden (T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*).

Arbeitsvorschrift (AV1) zur Herstellung von 7 α -Methylsteroiden:

- Zu einer Lösung von 0,32 mol einer Verbindung der allgemeinen Formel II und 5,7 g (0,058 mol) Kupfer(I)chlorid in 500 ml THF werden unter Stickstoff bei -30 °C 140 ml
- 5 Methylmagnesiumchlorid 3 M in THF (0,42 mol) innerhalb von 3–4 h getropft. Anschließend werden 32 ml 50 Vol-%-ige Schwefelsäure innerhalb von 20 min zugegeben und 30 min nachgerührt. Die Mischung wird mit 250 ml Wasser verdünnt und 30 min nachgerührt. Die organische Phase wird abgetrennt und dreimal mit je 300 ml wässriger Ammoniumchlorid/Ammoniak-Lösung ausgerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum
- 10 abdestilliert. Anschließend wird das Produkt gegebenenfalls durch Filtration über Kieselgel aufgereinigt und anschließend aus einem geeigneten Lösungsmittel kristallisiert.

- Im Falle, dass R^{17a} zusammen mit R^{17b} ein Sauerstoffatom darstellt wird die Verbindung
- 15 der allgemeinen Formel II mit der doppelten Menge an Methylmagnesiumchlorid umgesetzt.

- Im Falle, dass das Produkt der 1,6-Addition zu Abspaltung der Acylgruppe -C(O)R¹⁹ verseift wird, wird die Reaktionslösung wie folgt weiter verarbeitet:
- 20 Die Lösung wird im Vakuum auf ca. 400 ml eingeeengt. Zu der Lösung werden 100 ml einer 10 %-igen methanolischen KOH-Lösung gegeben und unter Stickstoff 3–4 h gerührt. Dann wird durch Zugabe von 60 ml 10 %-iger Citronensäurelösung ein pH-Wert von 6 eingestellt und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in 1600 ml MTBE aufgenommen und die organische Phase mit 400 ml Wasser
- 25 gewaschen. Durch Abdestillieren von Lösungsmittel im Vakuum und Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Produkt kristallisiert. Das Kristallisat wird in 800–1200 ml MTBE bei 50–60 °C gelöst und durch Abdestillieren auf ca. 150–250 ml Restvolumen im Vakuum und Abkühlen auf Raumtemperatur das Produkt kristallisiert.

Beispiel 1**7 α -Methyl-19-nortestosteron (17 β -Hydroxy-7 α -methylestr-4-en-3-on)**

Nach AV 1 werden aus 100 g 17 β -Acetoxy-4,6-estradien-3-on (0,32 mol) 56 g 7 α -

5 Methyl-19-nortestosteron (0,20 mol) hergestellt.

Ausbeute: 62 %

HPLC (Reinheit 100 %): 99,1 %

HRMS: ber. 288,2089; gefunden 288,2088

10

Beispiel 2**7 α -Methyltestosteron (17 β -Hydroxy-7 α -methyl-androst-4-en-3-on)**

In Analogie zu AV 1 werden aus 100 g 17 β -Acetoxy-4,6-androstadien-3-on (0,30 mol)

50 g 7 α -Methyltestosteron (0,17 mol) hergestellt.

15

Ausbeute: 57 %

HPLC (Reinheit 100 %): 98,6 %

HRMS: ber. 302,2247; gefunden 302,2245

20

Beispiel 3**17 β -Hydroxy-7 α ,18-dimethylestr-4-en-3-on**

In Analogie zu AV 1 werden aus 100 g 17 β -Acetoxy-18-methyl-4,6-estradien-3-on (0,30 mol) 53 g 17 β -Hydroxy-7 α ,18-dimethylestr-4-en-3-on (0,18 mol) hergestellt.

25

Ausbeute: 60 %

HPLC (Reinheit 100 %): 98,8 %

HRMS: ber. 302,2247; gefunden 302,2246

Beispiel 4**11 β -Fluor-7 α -methylestr-4-en-3,17-dion**

In Analogie zu AV 1 mit der doppelten Menge an Methylmagnesiumchlorid werden aus

- 5 100 g 11 β -Fluorestra-4,6-dien-3,17-dion (0,35 mol) 64 g 11 β -Fluor-7 α -methylestr-4-en-3,17-dion (0,21 mol) erhalten.

Ausbeute: 60 %

HPLC (Reinheit 100 %): 98,5 %

- 10 HRMS: ber. 304,1838; gefunden 304,1838

Beispiel 5**7 α -Methylandrost-4-en-3,11,17-trion**

In Analogie zu AV 1 mit der doppelten Menge an Methylmagnesiumchlorid werden aus

- 15 100 g 4,6-Androstadien-3,11,17-trion (0,34 mol) 58 g 7 α -Methylandrost-4-en-3,11,17-trion (0,19 mol) erhalten.

Ausbeute: 56 %

HPLC (Reinheit 100 %): 99,0 %

- 20 HRMS: ber. 300,1725; gefunden 300,1724

Beispiel 6**17 β -[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-7 α -methylestr-4-en-3-on**

- 25 In Analogie zu AV 1 werden aus 20 g 17 β -[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-estr-4,6-dien-3-on (0,052 mol) 15 g 17 β -[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-7 α -methylestr-4-en-3-on (0,037 mol) erhalten.

Ausbeute: 71 %

HPLC (Reinheit 100 %): 98,5 %

HRMS: ber. 402,2954; gefunden 402,2950

30

Das Produkt der Reaktion wird anschließend in 300 ml Aceton gelöst, mit 20 ml 20 %-iger Schwefelsäure versetzt und 48 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit MTBE extrahiert und das Produkt aus MTBE kristallisiert (siehe Beispiel 1).

Ausbeute: 85 %

- 35 HPLC (Reinheit 100 %): 97,6 %

Arbeitsvorschrift (AV2) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel II, worin R^{17b} für die Gruppe –OM steht

Zu einer Lösung oder Suspension von 0,32 mol einer Verbindung der allgemeinen

- 5 Formel II, worin R^{17a} zusammen mit R^{17b} ein Sauerstoffatom darstellt, in 500 ml THF werden unter Stickstoff bei 0 °C 480 ml einer 1 M Lösung von Lithium-tri-tert.-butoxyaluminiumhydrid in THF getropft und 30 min bei 0 °C nachgerührt. Die Reaktionslösung wird anschließend nach AV1 weiter umgesetzt.

10

Beispiel 7

11 β -Fluor-17 β -hydroxy-7 α -methylestr-4-en-3-on

In Analogie zu AV 2 werden aus 100 g 11 β -Fluorestra-4,6-dien-3,17-dion (0,35 mol) 59 g 11 β -Fluor-17 β -hydroxy-7 α -methylestr-4-en-3-on (0,19 mol) erhalten.

15

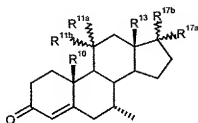
Ausbeute: 54 %

HPLC (Reinheit 100 %): 97,3 %

HRMS: ber. 306,1995; gefunden 306,1990

Patentansprüche

- 5 1. Verfahren zur Herstellung von 7 α -Methylsteroiden der allgemeinen Formel I,



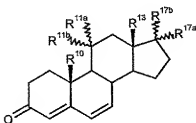
I

- 10 worin
 R^{10} Wasserstoff oder Methyl,
 R^{11a} Wasserstoff,
 R^{11b} Wasserstoff, Hydroxy, Fluor oder $-OC(O)R^{19}$, oder zusammen mit R^{11a}
ein Sauerstoffatom,
 R^{19} eine C_1 - C_{12} -Alkylgruppe,
15 R^{13} Wasserstoff, Methyl oder Ethyl,
 R^{17a} Wasserstoff,
 R^{17b} Wasserstoff, Hydroxy, R^{19} , $-OR^{19}$, $-OC(O)R^{19}$, oder zusammen mit
 R^{17a} ein Sauerstoffatom darstellen,
oder
20 R^{17b} auch für die Gruppe $-OM'$ stehen kann,
worin
 M' $-SiR^1R^2R^3$,
 R^1 , R^2 , R^3 unabhängig voneinander R^{19} , $-OR^{19}$, Benzyl, Aryl, O Aryl
darstellen,

25

umfassend folgende Schritte:

a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel II



5

II

worin

- R^{10} Wasserstoff oder Methyl,
 R^{11a} Wasserstoff,
 R^{11b} Wasserstoff, Fluor oder $-\text{OC}(\text{O})R^{19}$, oder zusammen mit R^{11a} ein Sauerstoffatom,
 R^{19} eine $\text{C}_1\text{--C}_{12}$ -Alkylgruppe,
 R^{13} Wasserstoff, Methyl oder Ethyl,
 R^{17a} Wasserstoff,
 R^{17b} Wasserstoff, Hydroxy, R^{19} , $-\text{OR}^{19}$, $-\text{OC}(\text{O})R^{19}$, oder zusammen mit R^{17a} ein Sauerstoffatom darstellen,
 oder
 R^{17b} auch für die Gruppe $-\text{OM}$ stehen kann,
 worin
 M $-\text{QR}^1R^2R^3$, oder $-\text{QR}^1R^2$,
 Q Bor, Aluminium, Silizium,
 R^1, R^2, R^3 unabhängig voneinander Wasserstoff, R^{19} , $-\text{OR}^{19}$, Benzyl, Aryl, O Aryl darstellen können,

25

- in einem aprotischen Lösungsmittel
mit 1–3 Moläquivalenten CH_3MgX ,
wenn
- 5 X Chlor, Brom, Iod, oder
mit 0,5 – 3 Moläquivalenten CH_3MgX ,
wenn
X Methyl darstellt,
- 10 in Gegenwart von 1 bis 30 mol-% einer Kupferverbindung CuY_nL_m ,
worin
Y ein anorganisches oder organisches Anion,
L ein Ligand,
n 1 oder 2,
- 15 m 0 oder eine natürliche ganze Zahl sein können.
- b) Zugabe einer starken mineralischen Säure zum Reaktionsgemisch und
Nachrühren,
- 20 c) Isolierung und Reinigung.
2. Verfahren nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass im Schritt b)
- 25 Schwefelsäure verwendet wird.
3. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass in
der allgemeinen Formel II, R^{10} und R^{11a} Wasserstoff, R^{13} Methyl, R^{11b} Wasserstoff
oder Fluor, R^{17b} OC(O)R^{19} , oder R^{17a} und R^{17b} zusammen ein Sauerstoffatom, oder
- 30 $\text{R}^{17b} - \text{OM}$ darstellen.
4. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche dadurch gekennzeichnet, dass M
in der allgemeinen Formel II die Bedeutung von $-\text{AlR}^1\text{R}^2\text{R}^3$ hat.

5. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche dadurch gekennzeichnet, dass zwischen den Schritten b) und c) ein zusätzlicher Schritt durchgeführt wird.
- 5 6. Verfahren nach Anspruch 5 dadurch gekennzeichnet, dass der zusätzliche Schritt die Abspaltung der Acylgruppe $-C(O)R^{19}$ durch Verseifung mit einer starker Base in einem alkoholischen Lösungsmittel ist.
7. Verfahren nach Anspruch 6 dadurch gekennzeichnet, dass als Base NaOH oder
10 KOH in Methanol, Ethanol oder *iso*-Propanol verwendet werden.
8. Verfahren nach Anspruch 5 dadurch gekennzeichnet, dass der zusätzliche Schritt die Abspaltung der Gruppe $-M'$ ist.
- 15 9. Verfahren nach Anspruch 5 dadurch gekennzeichnet, dass der zusätzliche Schritt die Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R^{17a} zusammen mit R^{17b} für ein Sauerstoffatom steht, mit einem Reduktionsmittel zu den entsprechenden 17 β -Hydroxyderivaten ist.
- 20 10. Verfahren nach Anspruch 9 dadurch gekennzeichnet, dass das Reduktionsmittel ein komplexes Hydridreagenz ist.
11. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche dadurch gekennzeichnet, dass die Reinigung mittels Kristallisation erfolgt.
- 25 12. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche dadurch gekennzeichnet, dass 1,0 bis 1,8 Moläquivalente CH_3MgX in Anwesenheit von 5 bis 25 mol-% einer Kupferverbindung CuY_nL_m verwendet werden.
- 30 13. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche dadurch gekennzeichnet, dass 1,2 bis 1,35 Moläquivalente Methylmagnesiumchlorid in Gegenwart von 10 bis 20 mol-% Kupfer(I)-chlorid.
14. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche dadurch gekennzeichnet, dass
35 das Lösungsmittel Tetrahydrofuran ist.

15. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche dadurch gekennzeichnet, dass der Schritt a) bei einer Temperatur von -35°C bis -15°C durchgeführt wird.
- 5 16. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche dadurch gekennzeichnet, dass der Schritt a) in einer Verdünnung von 3- bis 10-volumenfach Lösungsmittel bezogen auf das eingesetzte Steroid ausgeführt wird.
- 10 17. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche dadurch gekennzeichnet, dass 1,2 bis 1,35 Moläquivalente Methylmagnesiumchlorid in Gegenwart von 10 bis 20 mol-% Kupfer(I)-chlorid in Tetrahydrofuran bei einer Reaktionstemperatur von -35°C bis -15°C und in einer Verdünnung von 4- bis 6-volumenfach Lösungsmittel bezogen auf das eingesetzte Steroid verwendet werden.
- 15 18. Verfahren nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel II $\text{R}^{17\text{b}}$ Hydroxy, oder $\text{R}^{17\text{b}}$ zusammen mit $\text{R}^{17\text{a}}$ ein Sauerstoffatom darstellt.
19. Verfahren nach Anspruch 18 dadurch gekennzeichnet, dass 2 – 2,8 Moläquivalente Methylmagnesiumchlorid verwendet werden.
- 20 20. Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche zur Herstellung einer Verbindung aus der Gruppe:
- 7 α -Methyl-19-nortestosteron,
17 β -Acetoxy-7 α -methyl-19-nortestosteron,
25 7 α -Methyltestosteron,
17 β -Acetoxy-7 α -methyltestosteron,
11 β -Fluor-7 α -methylestr-4-en-3,17-dion,
11 β -Fluor-17 β -hydroxy-7 α -methylestr-4-en-3-on,
7 α -Methylandrost-4-en-3,11,17-trion,
30 17 β -Hydroxy-7 α ,18-dimethylestr-4-en-3-on,
17 β -Acetoxy-7 α ,18-dimethylestr-4-en-3-on,
17 β -[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-7 α -methylestr-4-en-3-on,
17 β -[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-11 β -fluor-7 α -methylestr-4-en-3-on.

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
2. Oktober 2003 (02.10.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2003/079961 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07J 1/00, 51/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/002950

(22) Internationales Anmeldedatum:
20. März 2003 (20.03.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 13 371.9 21. März 2002 (21.03.2002) DE

(71) Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
[DE/DE]; Muellerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder: WILLUHN, Marc; Torfstrasse 16, 13353
Berlin (DE). PETROV, Orlin; Friedrichshaller Strasse
7b, 14199 Berlin (DE). AMOULONG-KIRSTEIN,
Evelin; Mendelsstrasse 41, 13187 Berlin (DE). VET-
TEL, Stephan; Waldmannstrasse 9, 12247 Berlin (DE).
MATZETT, Agnes; Körnerstrasse 37, 59423 Unna (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AH, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KI, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

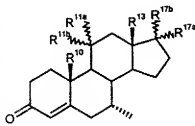
(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen

Recherchenberichts: 11. März 2004

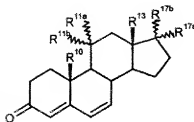
[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING 7 α (A)-METHYL STEROIDS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 7 α -METHYLSTEROIDEN



(57) Abstract: The invention relates to a method for
producing 7 α -methyl steroids of general formula (I),
starting from compounds of general formula (II), which
are reacted in an aprotic solvent with between 1 and 3 mol
equivalents CH_3MgX in the presence of between 1 and 30
mol % copper compound CuY_nL_m and subsequently with
a strong acid. The inventive method is characterised in that
good yields of 7 α -methyl steroids with a high chemical
purity and high diastereoisomer purities are obtained. The
invention is characterised in that fewer waste products are
produced at a significantly higher throughput. The inventive
method is therefore suitable for the mass production of
7 α -methyl steroids.



(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung
betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 7 α -Methyl-
steroiden der allgemeinen Formel I, ausgehend von
Verbindungen der allgemeinen Formel II, die in einem
aprotischen Lösungsmittel in Gegenwart von 1-30 mol-%
einer Kupferverbindung CuY_nL_m mit 1-3 Moläquivalenten
 CH_3MgX , anschließend mit einer starken Säure umgesetzt
werden. Das erfindungsgemässe Verfahren zeichnet
sich dadurch aus, dass 7 α -Methylsteroiden in guten
Ausbeuten sowie hoher chemischer Reinheit und hohen
Diastereomeren reinheiten erhalten werden. Das Verfahren
zeichnet sich dadurch aus, dass weniger Abfälle bei deutlich
höherem Durchsatz anfallen. Das erfindungsgemässe

Verfahren kann sich daher für die Herstellung von 7 α -Methylsteroiden im grossen Massstab eignen.



Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT Gazette verwiesen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal Application No.

PCT/EP 03/02950

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07J1/00 C07J51/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, MEDLINE, BIOSIS, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages
1	...
2	...
3	...
4	...
5	...
6	...
7	...
8	...
9	...
10	...
11	...
12	...
13	...
14	...
15	...
16	...
17	...
18	...
19	...
20	...
21	...
22	...
23	...
24	...
25	...
26	...
27	...
28	...
29	...
30	...
31	...
32	...
33	...
34	...
35	...
36	...
37	...
38	...
39	...
40	...
41	...
42	...
43	...
44	...
45	...
46	...
47	...
48	...
49	...
50	...
51	...
52	...
53	...
54	...
55	...
56	...
57	...
58	...
59	...
60	...
61	...
62	...
63	...
64	...
65	...
66	...
67	...
68	...
69	...
70	...
71	...
72	...
73	...
74	...
75	...
76	...
77	...
78	...
79	...
80	...
81	...
82	...
83	...
84	...
85	...
86	...
87	...
88	...
89	...
90	...
91	...
92	...
93	...
94	...
95	...
96	...
97	...
98	...
99	...
100	...

Relevant to claim No.

X WO 02 10188 A (MESTRES JORDI ;LOOZEN
HUBERT JAN JOZEF (NL); AKZO NOBEL NV (NL);
V) 7 February 2002 (2002-02-07)
Y page 8, paragraph 2

1,2,
14-16

Y | February 2002
page 8, paragraph 2

1-20

X US 4 100 027 A (WEBER ALFRED ET AL)
11 July 1978 (1978-07-11)
Y example 4

1, 2, 11,
12, 14, 16
1-20

Y example 4

Y US 3 697 556 A (BOUCOURT ROBERT ET AL)
10 October 1972 (1972-10-10)
column 17, line 17-51

1-20

column 17, line 17-51

Y US 3 341 557 A (BARCOCK JOHN C ET AL)
12 September 1967 (1967-09-12)
example 27

1-20

example 27

-/-

☒ Further documents are listed in the continuation of box G.

☒ Patent family members are listed in annex

* Special categories of cited documents :

¹ 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

* Later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

8 document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

28 August 2003

17/09/2003

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5673 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer _____

Watchorn, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No.
 PCT/EP 03/02950

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CAMPBELL J A ET AL: "The Synthesis of Some 7.alpha.- and 7.beta.-Methyl Steroid Hormones" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, vol. 81, 1959, pages 4069-4074, XP002204812 ISSN: 0002-7863 page 4072, column 2, paragraph 4	1-20
Y	BUZBY G C JR ET AL: "Totally synthetic steroid hormones. X. Some (plus or minus)-13beta-ethyl-7alpha-methylgonane derivatives." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, UNITED STATES SEP 1966, vol. 9, no. 5, September 1966 (1966-09), pages 782-784, XP002252837 ISSN: 0022-2623 page 783, column 2, paragraph 2	1-20
Y	WOLFF M E ET AL: "THIA STEROIDS PART 3 DERIVATIVES OF 2 THIA-A-NOR-5ALPHA ANDROSTAN-17BETA-OL AS PROBES OF STEROID RECEPTOR INTERACTIONS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 13, no. 3, 1970, pages 531-534, XP002252838 ISSN: 0022-2623 page 533, column 2, last paragraph -page 534, column 1, paragraph 1	1-20
Y	US 3 470 216 A (BOSWELL GEORGE A) 30 September 1969 (1969-09-30) column 8, line 1-39	1-20
E	WO 03 059931 A (AKZO NOBEL NV ;OSTENDORF M (NL); STOELWINDER J (NL); BUGGENUM VAN) 24 July 2003 (2003-07-24) example 1	1-3, 11, 14-16, 20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 03/02950

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0210188	A	07-02-2002	AU 8201601 A	13-02-2002
			BR 0112791 A	24-06-2003
			CA 2416311 A1	07-02-2002
			CZ 20030270 A3	18-06-2003
			WO 0210188 A1	07-02-2002
			EP 1307471 A1	07-05-2003
			NO 20030419 A	27-01-2003
US 4100027	A	11-07-1978	DE 2558088 A1	07-07-1977
			AT 367092 B	25-05-1982
			AT 935676 A	15-10-1981
			BE 849557 A1	17-06-1977
			CH 622532 A5	15-04-1981
			CS 187348 B2	31-01-1979
			DD 129334 A5	11-01-1978
			DD 134106 A5	07-02-1979
			DK 109078 A	10-03-1978
			DK 566176 A , B,	20-06-1977
			FR 2335522 A1	15-07-1977
			GB 1571913 A	23-07-1980
			HU 183022 B	28-04-1984
			IE 44515 B1	30-12-1981
			JP 1341885 C	14-10-1986
			JP 52094493 A	09-08-1977
			JP 61005715 B	20-02-1986
			NL 7614024 A	21-06-1977
US 3697556	A	10-10-1972	FR 2054527 A5	23-04-1971
			CA 927820 A1	05-06-1973
			CH 529736 A	31-10-1972
			CH 529120 A	15-10-1972
			CH 529121 A	15-10-1972
			DE 2037402 A1	11-02-1971
			DK 133784 B	19-07-1976
			GB 1318544 A	31-05-1973
			GB 1318543 A	31-05-1973
			IL 34996 A	25-11-1975
			JP 49015259 B	13-04-1974
			JP 49011230 B	15-03-1974
			NL 7010950 A , B,	01-02-1971
US 3341557	A	12-09-1967	CH 401040 A	31-10-1965
			CH 432508 A	31-03-1967
			CH 421955 A	15-10-1966
			FR 1502605 A	24-11-1967
			GB 941634 A	13-11-1963
US 3470216	A	30-09-1969	NONE	
WO 03059931	A	24-07-2003	WO 03059931 A1	24-07-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationaler Aktenzeichen

PCT/EP 03/02950

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07J1/00 C07J51/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationsystem und Klassifikationsymbole)
IPK 7 C07J

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-internal, MEDLINE, BIOSIS, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 02 10188 A (MESTRES JORDI ; LOOZEN HUBERT JAN JOZEF (NL); AKZO NOBEL NV (NL); V) 7. Februar 2002 (2002-02-07)	1,2, 14-16
Y	Seite 8, Absatz 2	1-20
X	US 4 100 027 A (WEBER ALFRED ET AL) 11. Juli 1978 (1978-07-11)	1,2,11, 12,14,16
Y	Beispiel 4	1-20
Y	US 3 697 556 A (BOUCOURT ROBERT ET AL) 10. Oktober 1972 (1972-10-10)	1-20
	Spalte 17, Zeile 17-51	
Y	US 3 341 557 A (BARCOCK JOHN C ET AL) 12. September 1967 (1967-09-12)	1-20
	Beispiel 27	

	---/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung beeinträchtigt werden soll oder die aus sonst anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgelassen)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Verfahren beziehen

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung vom allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindungsfähiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindungsfähiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegender ist

"S" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

28. August 2003

Abenddatum des internationalen Recherchenberichts

17/09/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5815 Patenten 2
NL - 2200 HV Rijswijk
Tel: (+31) - (0) 346-2046, Fax: 31 651 epo nl,
Fax: (+31) - (0) 346-3016

Berechtigter Bedenkmater

Watchorn, P

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/02950

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	CAMPBELL J A ET AL: "The Synthesis of Some 7.alpha.- and 7.beta.-Methyl Steroid Hormones" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, Bd. 81, 1959, Seiten 4069-4074, XP002204812 ISSN: 0002-7863 Seite 4072, Spalte 2, Absatz 4	1-20
Y	BUZBY G C JR ET AL: "Totally synthetic steroid hormones. X. Some (plus or minus)-13beta-ethyl-7alpha-methylgonane derivatives." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY. UNITED STATES SEP 1966, Bd. 9, Nr. 5, September 1966 (1966-09), Seiten 782-784, XP002252837 ISSN: 0022-2623 Seite 783, Spalte 2, Absatz 2	1-20
Y	WOLFF M E ET AL: "THIA STEROIDS PART 3 DERIVATIVES OF 2 THIA-A-NOR-5ALPHA ANDROSTAN-17BETA-OL AS PROBES OF STEROID RECEPTOR INTERACTIONS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 13, Nr. 3, 1970, Seiten 531-534, XP002252838 ISSN: 0022-2623 Seite 533, Spalte 2, letzter Absatz -Seite 534, Spalte 1, Absatz 1	1-20
Y	US 3 470 216 A (BOSWELL GEORGE A) 30. September 1969 (1969-09-30) Spalte 8, Zeile 1-39	1-20
E	WO 03 059931 A (AKZO NOBEL NV ;OSTENDORF M (NL); STOELWINDER J (NL); BUGGENUM VAN) 24. Juli 2003 (2003-07-24) Beispiel 1	1-3,11, 14-16,20

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationaler Akkordzeichen

PCT/EP 03/02950

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0210188	A	07-02-2002	AU	8201601 A		13-02-2002
			BR	0112791 A		24-06-2003
			CA	2416311 A1		07-02-2002
			CZ	20030270 A3		18-06-2003
			WO	0210188 A1		07-02-2002
			EP	1307471 A1		07-05-2003
			NO	20030419 A		27-01-2003
<hr/>						
US 4100027	A	11-07-1978	DE	2558088 A1		07-07-1977
			AT	367092 B		25-05-1982
			AT	935676 A		15-10-1981
			BE	849557 A1		17-06-1977
			CH	622532 A5		15-04-1981
			CS	187348 B2		31-01-1979
			DD	129334 A5		11-01-1978
			DD	134106 A5		07-02-1979
			DK	109078 A		10-03-1978
			DK	566176 A ,B,		20-06-1977
			FR	2335522 A1		15-07-1977
			GB	1571913 A		23-07-1980
			HU	183022 B		28-04-1984
			IE	44515 B1		30-12-1981
			JP	1341885 C		14-10-1986
			JP	52094493 A		09-08-1977
			JP	61005715 B		20-02-1986
NL	7614024 A		21-06-1977			
<hr/>						
US 3697556	A	10-10-1972	FR	2054527 A5		23-04-1971
			CA	927820 A1		05-06-1973
			CH	529736 A		31-10-1972
			CH	529120 A		15-10-1972
			CH	529121 A		15-10-1972
			DE	2037402 A1		11-02-1971
			DK	133784 B		19-07-1976
			GB	1318544 A		31-05-1973
			GB	1318543 A		31-05-1973
			IL	34996 A		25-11-1975
			JP	49015259 B		13-04-1974
			JP	49011230 B		15-03-1974
			NL	7010950 A ,B,		01-02-1971
<hr/>						
US 3341557	A	12-09-1967	CH	401040 A		31-10-1965
			CH	432508 A		31-03-1967
			CH	421955 A		15-10-1966
			FR	1502605 A		24-11-1967
			GB	941634 A		13-11-1963
<hr/>						
US 3470216	A	30-09-1969	KEINE			
<hr/>						
WO 03059931	A	24-07-2003	WO	03059931 A1		24-07-2003
<hr/>						